ISSN 1561-5359. Штучний інтелект, 2017, № 1

УДК 004.9

О.М. Березький, О.Й. Піцун, А.Р. Боднар, Т.М. Долинюк
Тернопільський національний економічний університет, Україна
вул. Львівська, 11, м. Тернопіль, 46004

КЛАСИФІКАЦІЯ ГІСТОЛОГІЧНИХ ТА ЦИТОЛОГІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ НА ОСНОВІ ЗГОРТКОВИХ НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ

O.M. Berezsky, O.Y. Pitsun, A.R. Bodnar T.M. Dolynyuk
Ternopil national economic university, Ukraine,
11, Lvivska st., Ternopil, 46004

HISTOLOGICAL AND CYTOLOGICAL IMAGES CLASSIFICATION BASED ON CONVOLUTIONAL NEURAL NETWORKS

Проведено аналіз цитологічних та гістологічних зображень передракових станів молочної залози. Проаналізовано основні компоненти та моделі ЗНМ для класифікації зображень. У даній роботі розроблено модель та структуру згорткової нейронної мережі для класифікації гістологічних та цитологічних зображень. Проведено порівняльний аналіз з існуючими алгоритмами машинного навчання: машиною опорних векторів, методом k – найближчих сусідів, методом k – середніх.

Ключові слова: згорткові нейронні мережі, метод опорних векторів, метод k – найближчих сусідів, метод k – середніх, гістологічні та цитологічні зображення.

Analysis of cytological and histological images of breast cancer precursors is conducted. The main components and models of CNM for the classification of images are analyzed. The model and structure of the convolutional neural network for the classification of histological and cytological images are developed in this paper. The comparative analysis with the existing algorithms of machine learning is conducted: the machine of the reference vectors, the method k - the nearest neighbors, the k - medium method.

Keywords: Convolutional neural networks, SVM, SVM, k-nearest neighbors, k-means, histological and cytological images.

Вступ

За даними канцер-реєстру смертність жінок від раку молочної залози посідає перше місце в онкологічних захворюваннях. Рання діагностика потребує точної і надійної методики постановки діагнозу. Діагностування патологічних процесів в онкології базується на аналізі цитологічних і гістологічних зображень. Цитологічні зображення – це зображення окремих клітин, а гістологічні – це зображення груп клітин (тканин).

На сьогодні при діагностуванні патологічних станів в онкології використовують системи автоматизованої мікроскопії (САМ). У САМ застосовуються алгоритми комп’ютерного зору всіх рівнів: низького, середнього та високого. Особливе значення при діагностуванні має третій етап опрацювання зображень (класифікація зображень). Класифікація відносить зображення до того чи іншого класу патологій. На даний момент існують такі методи класифікації: байєсівський, метод опорних векторів, логістична регресія, AdaBoost, нейронні мережі, згорткові нейронні мережі [1]. За останні п’ять років, у зв’язку із ростом обчислювальних можливостей, різко зросла популярність застосування згорткових нейронних мереж (ЗНМ) [2,3]. Перевагою використання ЗНМ для класифікації біомедичних зображень є простота у підготовці вхідних даних та відносно висока точність класифікації.

Основною проблемою дослідження та діагностування передракових станів молочної залози є складність та трудомісткість даного процесу. Для діагностики таких процесів використовують гістологічні та цитологічні зображення. Вони характеризуються високою складністю опрацювання через значний рівень шуму, однорідність, нерівномірність освітлення зразків під мікроскопом. Аналіз зображень вимагає спеціальних навичок у лікарів-діагностів у галузі комп’ютерного зору.

Тому існує проблема попередньої діагностики передракових станів молочної за допомогою програмних засобів класифікації зображень.

Аналіз публікацій

Нейронні мережі використовуються для розв'язання широкого кола задач штучного інтелекту в різних предметних областях, в тому числі в медицині. ЗНМ найчастіше використовують для розпізнавання тексту на зображенні. Однак, останнім часом багато науковців використовують їх для розпізнавання та класифікації біомедичних зображень. Kumar A. та Kim J. у своїй роботі [3] використовують ЗНМ для класифікації біомедичних зображень. Adnan Qayyum та Syed Muhammad Anwar [4] пропонують структуру програмної системи на основі ЗНМ для пошуку біомедичних зображень на основі змісту. Особливу увагу автори звертають на процес навчання та вибору моделі нейронної мережі. Hoo-Chang Shin у статті «Deep Convolutional Neural Networks for Computer-Aided Detection: CNN Architectures, Dataset Characteristics and Transfer Learning» приділяє значну увагу архітектурі розробленої ЗНМ та порівнянні її з такими існуючими: «AlexNet», «GoogleNet». Також у статті детально описано процес навчання мережі та роботу з базою даних зображень [5]. Hubert Cecotti та Axel Graser [6] порівнюють різні архітектури ЗНМ та описують програмний додаток для розпізнавання зображень. У роботі [7] наводяться приклади та методології класифікації зображень для виявлення мітозу в патологіях раку молочної залози.

Отже, метою роботи є аналіз цитологічних і гістологічних зображень передракових станів молочної залози, розробка моделі та структури згорткової нейронної мережі, програмна реалізація модуля класифікації гістологічних та цитологічних зображень та порівняння його з відомими класифікаторами.

Аналіз цитологічних та гістологічних зображень передракових станів молочної залози

Розглянемо такі передракові стани молочної залози: проліферативну мастопатію, непроліферативну мастопатію, фіброаденому для гістологічних і цитологічних зображень відповідно.

Проліферативна мастопатія Для цитологічної діагностики передракової проліферації епітелію на фоні мастопатії або фіброаденоми необхідна присутність у препараті окремих, різко збільшених, епітеліальних клітин з ознаками атипії. Розміри великих атипових клітин можуть бути досить значними.

Непроліферативна мастопатія. Ознакою проліферації клітин можуть служити зміни морфологічних властивостей клітин або поява незвичних для незміненого органа багатоклітинних епітеліальних структур. До клітинних критеріїв проліферації слід віднести зменшення розмірів клітин і їх ядер.

Фіброаденома. Листовидні пухлини молочної залози (клітинна інтраканалікулярна фіброаденома, проліферуюча фіброаденома) є доброякісними пухлинами з активним розмноженням клітинних елементів строми з ознаками міксоматозу та гіалінозу.

Аналіз гістологічних зображень.

Проліферативна мастопатія. Міоепітеліальні клітини зазнають змін. Залежно від свого функціонального стану вони поодинокі або багаточисельні, темні і видовжені, світлі і такі, які містять міхурцеві включення. Цих змін зазнають клітини, які заходяться між базальною мембраною та секретуючим епітелієм альвеол і дрібних протоків.

Непроліферативна мастопатія. Мастопатія з переважанням кістозного компонента проявляється кістами, чітко відмежованими від навколишніх тканин залозами, утвореними з атрофованих часточок і розширених проток залоз з фіброзними змінами інтерстиціальної тканини.

Фіброаденома має вигляд інкапсульованого вузла щільної консистенції волокнистої будови.

Структура модуля класифікації гістологічних та цитологічних зображень

У клінічній практиці для діагностування передракових станів використовують САМ, куди входять камера, мікроскоп та спеціалізоване програмне забезпечення. На

етапі формування стеку зображень та передачі їх по каналах зв'язку на зображення вливають шуми. Шум може бути помилково ідентифікований як складова частина досліджуваного мікрооб'єкта. Двома найпоширенішими видами шумів є адитивний гаусовий та імпульсний [9,12]. Розглянемо послідовність кроків при навчанні та класифікації ЗНМ.

Послідовність кроків при навчанні ЗНМ така:

1. Вибір директорії із зображеннями для навчання. Зображення знаходяться в піддиректоріях, назва кожної піддиректорії співпадає з назвою класу, до якого відноситься зображення.
2. Кожне зображення потрапляє на модуль попередньої обробки.
3. Налаштування параметрів мережі, вибір моделі.
4. Зберігання результатів навчання в файл.

Послідовність кроків при класифікації зображень така:

1. Завантаження директорії з вхідними зображеннями.
2. Попередня обробка зображень.
3. Завантаження файлу з навченою ЗНМ та початок класифікації.
4. Вивід результату роботи мережі.

Структуру модуля класифікації зображень наведено на рис. 1.

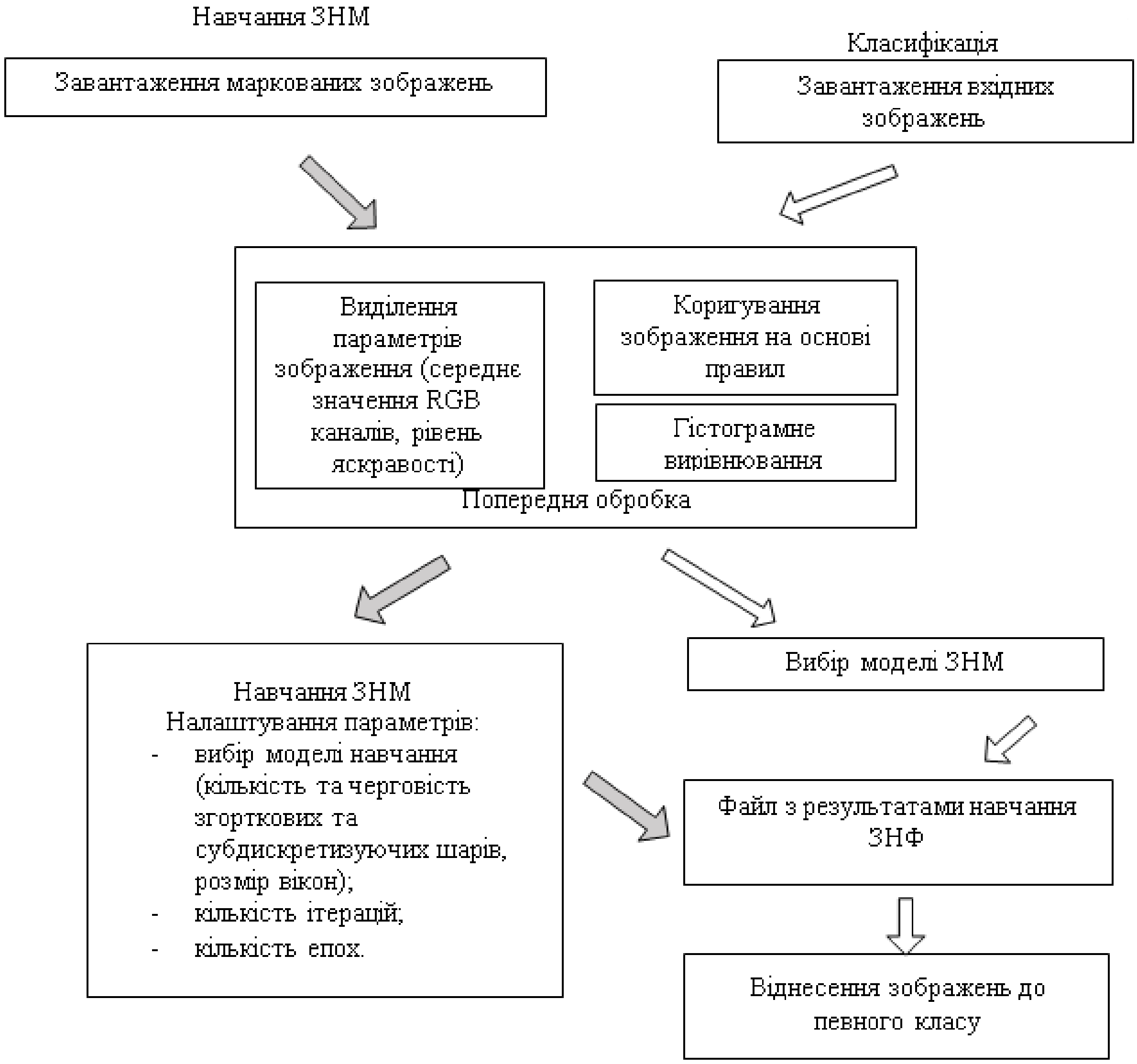


Рис. 1. Загальна структура модуля для класифікації зображень з використанням ЗНМ

Загальна структура згорткових нейронних мереж

У даній роботі на вхід ЗНМ надходять гістологічні та цитологічні зображення. Завданням нейронної мережі є віднесення вхідного зображення до певного класу. ЗНМ складається з послідовності згорткових, дискретизуючих та повнозв'язних шарів. Перші два типи шарів (convolutional, subsampling), чергуючись між собою, формують вхідний вектор ознак для багатошарового перцептрона.

Операцію згортки представимо формулою:

$$(h * g) = \sum_{k,l} h[m-k, n-l] * g[k,l]$$

де h – вхідна матриця зображення,
g – ядро (матриця) згортки,
m, n – розміри зображення,
k,l – розміри ядра згортки.

Неформально цю операцію можна описати таким чином: вікном розміру ядра g проходимо з заданим кроком зображення h, на кожному кроці поелементно множимо вміст вікна на ядро g, результат підсумовується і записується в матрицю результату [8]. У згортковому шарі кожен вихідний нейрон з'єднаний тільки з певною (невеликою) областю вхідної матриці. У спрощеному вигляді цей шар можна описати так:

$$x^l = f(x^{l-1} * g^l + b^l)$$

де x^l – вихід шару l,
f () – функція активації,
b – коефіцієнт зсуву.

При цьому за рахунок крайових ефектів розмір вихідних матриць зменшується та описується виразом:

$$x_j^l = f\left(\sum_i x_i^{l-1} * g_j^l + b_j^l\right)$$

де x_j^l – карта ознак j (вихід шару l),
f () – функція активації,
b_j – коефіцієнт зсуву для карти ознак j,
g_j - ядро згортки номер j,
x_i^{l-1}– карти ознак попереднього шару.

Субдискретизуючі шари в ЗНМ виконують роль зменшення розміру вхідної карти ознак [10]. Це можна робити різними способами. У даному випадку ми розглянемо метод вибору максимального елемента (max-pooling): вся карта ознак поділяється на осередки 2x2 елемента, з яких вибираються максимальні за значенням. Формально субдискретизуючий шар може бути описаний так:

$$x^l = f(a^l * subsample(x^{l-1}) + b^l)$$

де x^l – вихід шару l,
f () – функція активації,
a, b – коефіцієнти,
$subsample$ () – операція вибірки локальних максимальних значень.

У повнозв'язному шарі вхідні нейрони під'єднані до всіх активацій у попередньому шарі [11]. Даний шар проводить підрахунок оцінки класу, і на вихід подає вектор розмірністю N, де N – кількість класів.

Одним з найважливіших аспектів будь-якої нейронної мережі є функція активації, яка приносить у мережу нелінійність. Існують такі поширені функції активації: сигмоїдна, гіперболічний тангенс і функція типу «випрямляч».

Сигмоїдна функція дозволяє підсилювати слабкі сигнали та переходити в насичення у випадку сильних сигналів. Недоліком сигмоїдної функції активації є те, що насичення сигмоїд приводить до затухання градієнтів.

Гіперболічний тангенс приймає на вході довільне дійсне число, а на виході дає дійсне число в інтервалі від –1 до 1. Гіперболічний тангенс так само як і сигмоїда може насичуватися. Перевагою гіперболічного тангенсу у порівнянні з сигмоїдою є те, що вихід даної функції центрований відносно нуля.

Функція активації типу «випрямляч» *ReLU* (rectified linear unit) реалізує простий пороговий перехід у нулі та обчислюється за формулою:

$$f(x) = max(0, x)$$

Її перевагами є:

- у порівнянні з сигмоїдною ReLU реалізована за допомогою простого порогового перетворення матриці активацій в нулі;
- ReLU не насичується;
- застосування ReLU істотно підвищує швидкість збіжності стохастичного градієнтного спуску.

Недоліком функції є не надійність у процесі навчання.

Загальну структуру ЗНМ наведено на рис. 2.

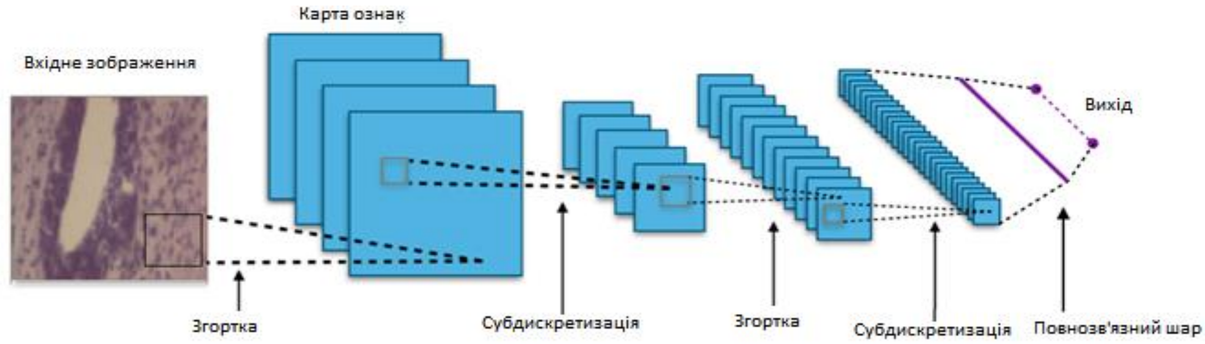


Рис. 2. Загальна структура ЗНМ

Структуру існуючих моделей для класифікації зображень наведено на рис. 3.

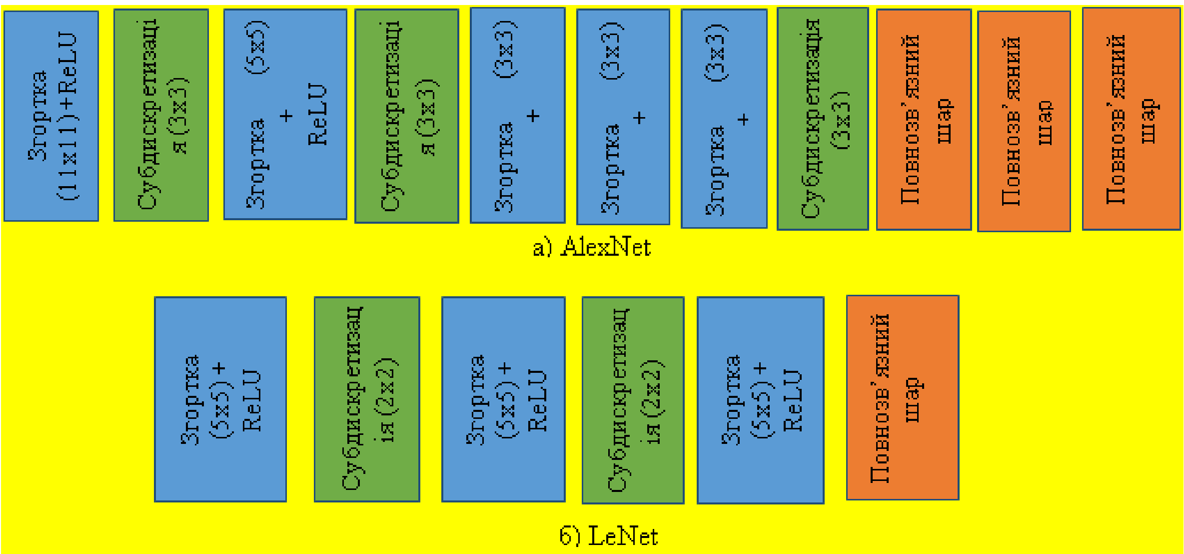


Рис. 3. Поширені структури ЗНМ

Недоліками цитологічних зображень є низький рівень контрасту та зашумленість, тому у даній роботі запропоновано декілька нових моделей ЗНМ. Навчальну вибірку зображень поділено на такі класи:

- цито – кістозна – мастопатія;
- цито – мастопатія;
- цито – непроліферативна – фібро – мастопатія;
- рак.

Розглянемо такі моделі ЗНМ для класифікації цитологічних та гістологічних зображень (рис. 4)

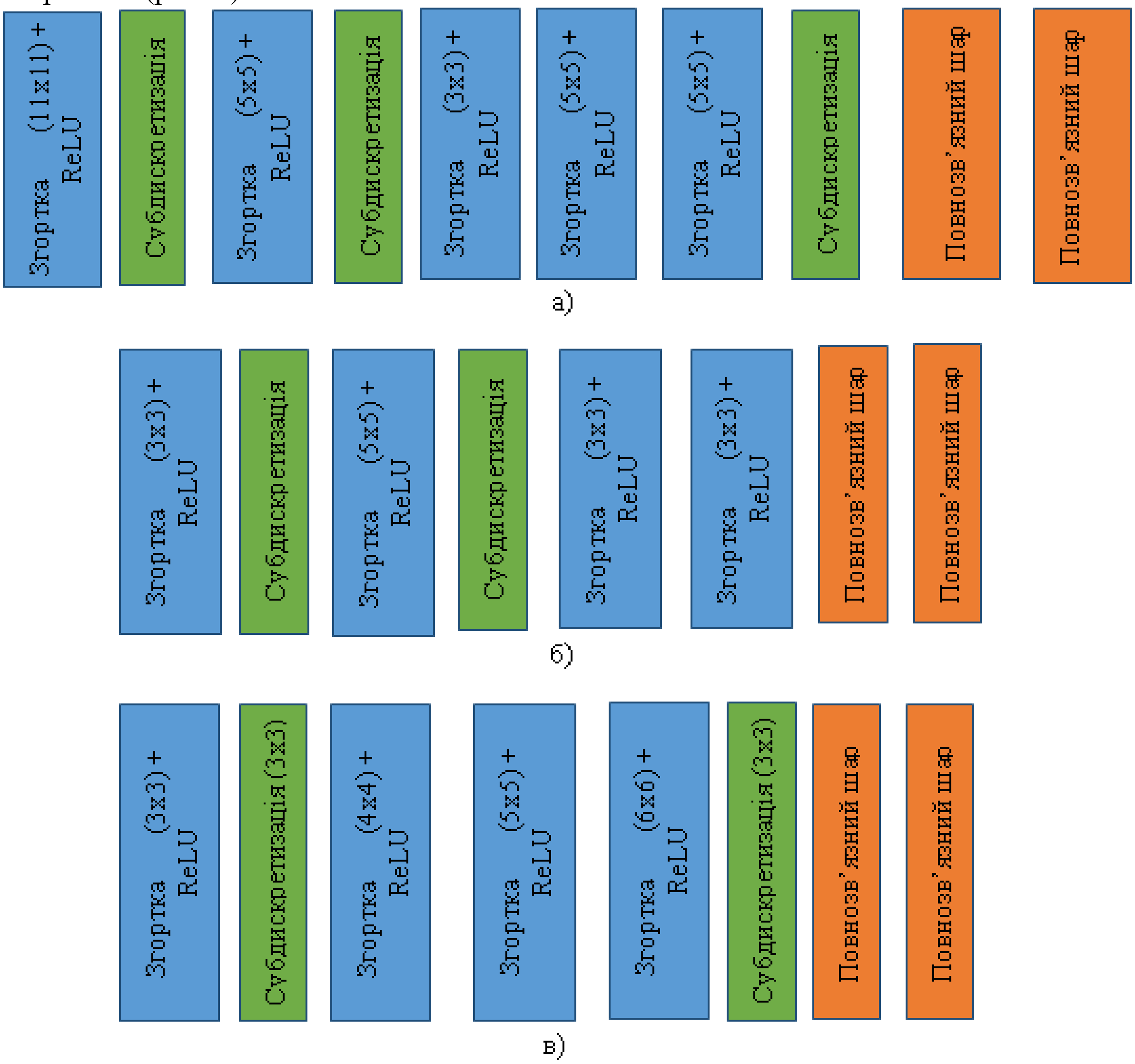


Рис. 4. Розроблені моделі ЗНМ для класифікації цитологічних та гістологічних зображень (а – 5 згорткових шарів + 2 субдискретизуючі розмір вікна 5x5); б – 4 згорткові шари + 2 субдискретизуючі (розмір вікна 5x5); в – 4 згорткові шари + 2 субдискретизуючі (розмір вікна 3x3))

Результати класифікації цитологічних та гістологічних зображень

Результати роботи наведених моделей наведено на рис. 5. Для порівняння було обрано існуючі моделі AlexNet та LeNet та розроблені моделі, які зображені на рисунках 4(а) та 4(б).

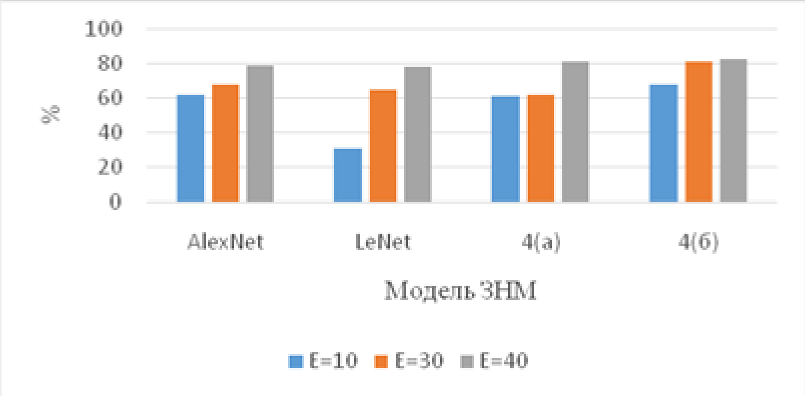


Рис. 5. Результати роботи моделей ЗНМ для класифікації цитологічних зображень

Для навчання та класифікації ЗНМ використано базу даних зображень [13]. Експерименти проводились над однією і тією ж вибіркою цитологічних зображень, але з різною кількістю епох. Епоха – це один період дискретизації, що включає в себе процес прямого поширення, зворотнього поширення, функції втрат та оновлення ваг. У результаті аналізу можна зробити висновок, що якість класифікації залежить від кількості епох. Моделі показали приблизно однакові результати, однак найкращий результат показала модель ЗНМ, зображена на рисунку 4(б) – 83%.

Результати роботи моделей ЗНМ для класифікації гістологічних зображень наведено на рис. 6.

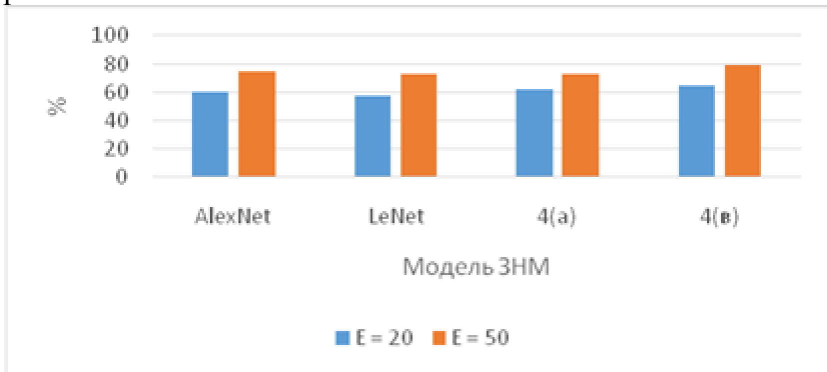


Рис. 6. Результати роботи моделей ЗНМ для класифікації гістологічних зображень

Як видно з представлених графіків, точність роботи ЗНМ для класифікації гістологічних зображень раку молочної залози прямо пропорційно залежить від розміру навчальної вибірки та кількості епох під час навчання. Порівняльний аналіз класифікаторів наведено на рис. 7.

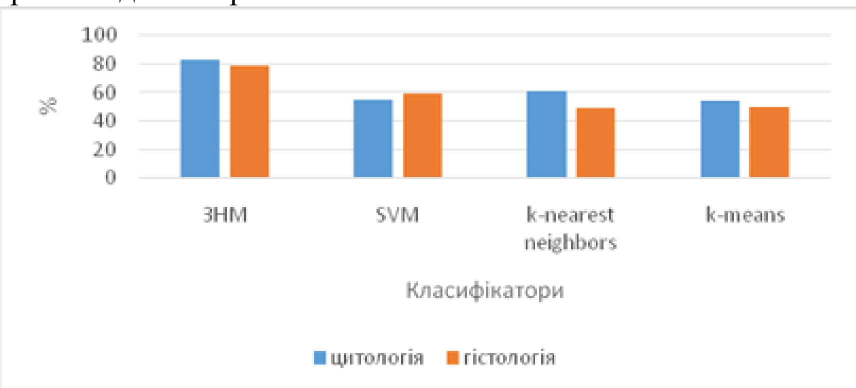


Рис. 7. Порівняльний аналіз класифікації цитологічних зображень

Як видно з рисунку 7, згорткові нейронні мережі показали найкращі результати у порівнянні з алгоритмами k-nearest neighbors, k-means, SVM. До того ж ЗНМ не вимагають значного попереднього оброблення зображень, виділення мікрооб’єктів та підрахунку кількісних характеристик.

Висновки

У даній роботі здійснено аналіз гістологічних і цитологічних зображень передракових станів молочної залози, виділено їх характерні ознаки. Проведено аналіз існуючих моделей ЗНМ, що дозволило побудувати модель ЗНМ для класифікації патологічних станів молочної залози. Послідовність шарів згортки, субдискретизації та їх вхідні параметри визначають структуру моделі згорткової мережі. Результати роботи ЗНМ було порівняно із відомими аналогами: машиною опорних векторів, методом k – найближчих сусідів, методом k – середніх. Точність класифікації для цитологічних зображень склала – 83 %, для гістологічних – 79 %.

Література

1. Szeliski R. Computer Vision: Algorithms and Applications / R. Szeliski // Springer, 2010.
2. Ciresan D.C. Flexible high performance convolutional neural networks for image classification / D.C. Ciresan, U. Meier, J. Masci, L.M. Gambardella, J. Schmidhuber // International Joint Conference on Artificial Intelligence, Manno-Lugano, Switzerland, 2011.
3. Kumar A. An Ensemble of Fine-Tuned Convolutional Neural Networks for Medical Image Classification / A. Kumar, J. Kim, D. Lyndon, M. Fulham, D. Feng // IEEE J Biomed Health Inform. – 2017. – Vol. 21(1). – p. 31-40.
4. Qayyum A. Medical Image Retrieval using Deep Convolutional Neural Network / A. Qayyum, S.M. Anwar, M. Awais, M. Majid // Neurocomputing. – 2017.
5. Hoo-Chang S. Deep Convolutional Neural Networks for Computer-Aided Detection: CNN Architectures, Dataset Characteristics and Transfer Learning / Hoo-Chang Shin, R. Roth, Mingchen Gao, Le Lu // IEEE Transactions on Medical Imaging. – 2016. – V. 35(5).
6. Cecotti H. Convolutional Neural Networks for P300 Detection with Application to Brain-Computer Interfaces / H. Cecotti, A. Graser // IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence. - 2011, Vol. 33(3).
7. Wang H. Mitosis detection in breast cancer pathology images by combining handcrafted and convolutional neural network features / H. Wang, A. Cruz-Roa, A. Basavanhally // J Med Imaging. – 2014. – Vol. 1(3).
8. Roux L. Mitosis detection in breast cancer histological images: an ICPR 2012 contest / L. Roux // J. Pathol. – 2013, Vol. 4(1). – p. 8–14.
9. Berezsky O. Computer diagnostic tools based on biomedical image analysis / O. Berezsky, O. Pitsun, S. Verbobyy, T. Datsko, A. Bodnar // Proceedings The Experience of Designing and Application of CAD Systems in Microelectronics (CADSM) ─ Polyana, Svalyava, (Zakarpattya), Ukraine, February 21 ─ 25, 2017 – p. 388-391.
10. Sommer C. «ilastik: Interactive learning and segmentation toolkit»/ C. Sommer, C. Straehle, U. Koethe, F.A. Hamprecht. // In 8th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), 2011.
11. Dalle J. Automatic breast cancer grading of histopathological images. / J. Dalle, W. Leow, D. Racoceanu, A. Tutac, T. Putti. // In 30th Annual International Conference on Engineering in Medicine and Biology Society, pages 3052–3055. IEEE, 2008.
12. Berezsky O. Automated Processing of Cytological and Histological Images / Oleh Berezsky, Oleh Pitsun // Perspective Technologies and Methods in MEMS Design (MEMSTECH’2016) : XII th International Conference, Lviv-Polyana, 20-24 April 2016 : proceedings. – Lviv, 2016. – P. 51-53.
13. Березький О.М. Розроблення реляційної бази даних інтелектуальної системи автоматизованої мікроскопії / О.М. Березький, О.Й. Піцун, О.С. Вербовий та ін. // Науковий вісник НЛТУ України : збірник науково-технічних праць. Львів: РВВ НЛТУ України. 2017. №. 27(5). 125-129 с.

Literatura

1. Szeliski R. Computer Vision: Algorithms and Applications / R. Szeliski // Springer, 2010.
2. Ciresan D.C. Flexible high performance convolutional neural networks for image classification / D.C. Ciresan, U. Meier, J. Masci, L.M. Gambardella, J. Schmidhuber // International Joint Conference on Artificial Intelligence, Manno-Lugano, Switzerland, 2011.
3. Kumar A. An Ensemble of Fine-Tuned Convolutional Neural Networks for Medical Image Classification / A. Kumar, J. Kim, D. Lyndon, M. Fulham, D. Feng // IEEE J Biomed Health Inform. – 2017. – Vol. 21(1). – p. 31-40.
4. Qayyum A. Medical Image Retrieval using Deep Convolutional Neural Network / A. Qayyum, S.M. Anwar, M. Awais, M. Majid // Neurocomputing. – 2017.

5. Hoo-Chang S. Deep Convolutional Neural Networks for Computer-Aided Detection: CNN Architectures, Dataset Characteristics and Transfer Learning / Hoo-Chang Shin, R. Roth, Mingchen Gao, Le Lu // IEEE Transactions on Medical Imaging. – 2016. – V. 35(5).
6. Cecotti H. Convolutional Neural Networks for P300 Detection with Application to Brain-Computer Interfaces / H. Cecotti, A. Graser // IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence. - 2011, Vol. 33(3).
7. Wang H. Mitosis detection in breast cancer pathology images by combining handcrafted and convolutional neural network features / H. Wang, A. Cruz-Roa, A. Basavanhally // J Med Imaging. – 2014. – Vol. 1(3).
8. Roux L. Mitosis detection in breast cancer histological images: an ICPR 2012 contest / L. Roux // J. Pathol. – 2013, Vol. 4(1). – p. 8–14.
9. Berezsky O. Computer diagnostic tools based on biomedical image analysis / O. Berezsky, O. Pitsun, S. Verbobyy, T. Datsko, A. Bodnar // Proceedings The Experience of Designing and Application of CAD Systems in Microelectronics (CADSM) ─ Polyana, Svalyava, (Zakarpattya), Ukraine, February 21 ─ 25, 2017 – p. 388-391.
10. Sommer C. «ilastik: Interactive learning and segmentation toolkit»/ C. Sommer, C. Straehle, U. Koethe, F.A. Hamprecht. // In 8th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), 2011.
11. Dalle J. Automatic breast cancer grading of histopathological images. / J. Dalle, W. Leow, D. Racoceanu, A. Tutac, T. Putti. // In 30th Annual International Conference on Engineering in Medicine and Biology Society, pages 3052–3055. IEEE, 2008.
12. Berezsky O. Automated Processing of Cytological and Histological Images / Oleh Berezsky, Oleh Pitsun // Perspective Technologies and Methods in MEMS Design (MEMSTECH'2016) : XII th International Conference, Lviv-Polyana, 20-24 April 2016 : proceedings. – Lviv, 2016. – P. 51-53.
13. Berez'kyy O. M. Rozroblennya relyatsiynoyi bazy danykh intelektual'noyi systemy avtomatyzovanoyi mikroskopiyi / O. M. Berez'kyy, O.Y. Pitsun, O. S. Verbovyy ta in. // Naukovyy visnyk NLTU Ukrayiny : zbirnyk naukovo-tekhnichnykh prats'. L'viv : RVV NLTU Ukrayiny. 2017. #. 27(5). 125-129 s.

RESUME

O.M. Berezsky, O.Y. Pitsun, A.R. Bodnar, T.M. Dolynyuk

Histological and cytological images classification based on convolutional neural networks

The authors analyzed the existing models of convolutional neural networks (AlexNet, LeNet) for the classification of histological and cytological images. The own model of convergent neural network was developed and implemented and a comparative analysis with modern classifiers was conducted.

Histological and cytological image analysis is a complex and time-consuming process that requires some specialized skills from physicians. Therefore, the development of the module for classification of images is a relevant task that will accelerate the work of doctors in a medical institution.

The contraction neural network uses a sequence of convolution layers and sub-samplers to highlight the characteristic features of the image. The sequence of these layers and their input parameters determine the network model. The educational sample of cytological images is divided into the following classes: cytotoxicosis - mastopathy, cytoplasmopathy, cytopropylerative - fibro - mastopathy, cancer.

The thesis proposed general structure of the module of the intelligent system of automated microscopy for the images classification, which consists of the following basic steps: image loading, preprocessing (filtering, contrasting, histogram alignment), selection of test sample, network learning, storing the results into a file for further use and directly - classification.

The input data for classification using SVM methods k-nearest neighbors and k-means are quantitative characteristics of microscopic objects, for example: core area, circumference, length of the main axis.

As a result of the research it can be concluded that the accuracy of the classification of cytological and histological images by means of convolutional neural networks is higher, compared with the classifiers SVM, k-nearest neighbors, k-means.

Надійшла до редакції 05.06.2017